從染色體尾段(Telomere)看各人的健康和壽命的長短

講座教授　黃勝雄 醫師, 神經外科教授
海洋大學 卓越大師講座
2018 06.07

先問同學們三個問題:

- 從你們對這三個問題了解的程度和知識,

  好讓我能調整今天授課的內容。

一.. 什麼是DNA？ 它和生命或是遺傳有什麼關係？

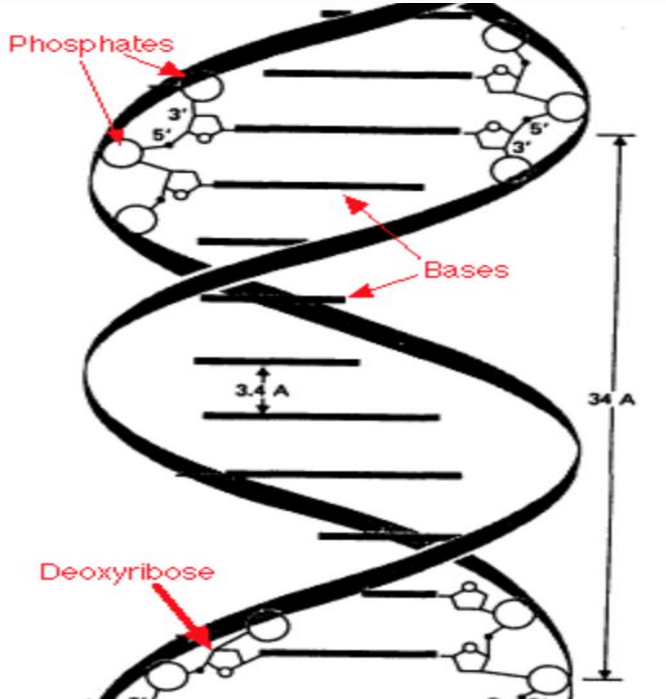
二.. 什麼是染色體？人類細胞內共有幾對染色體？

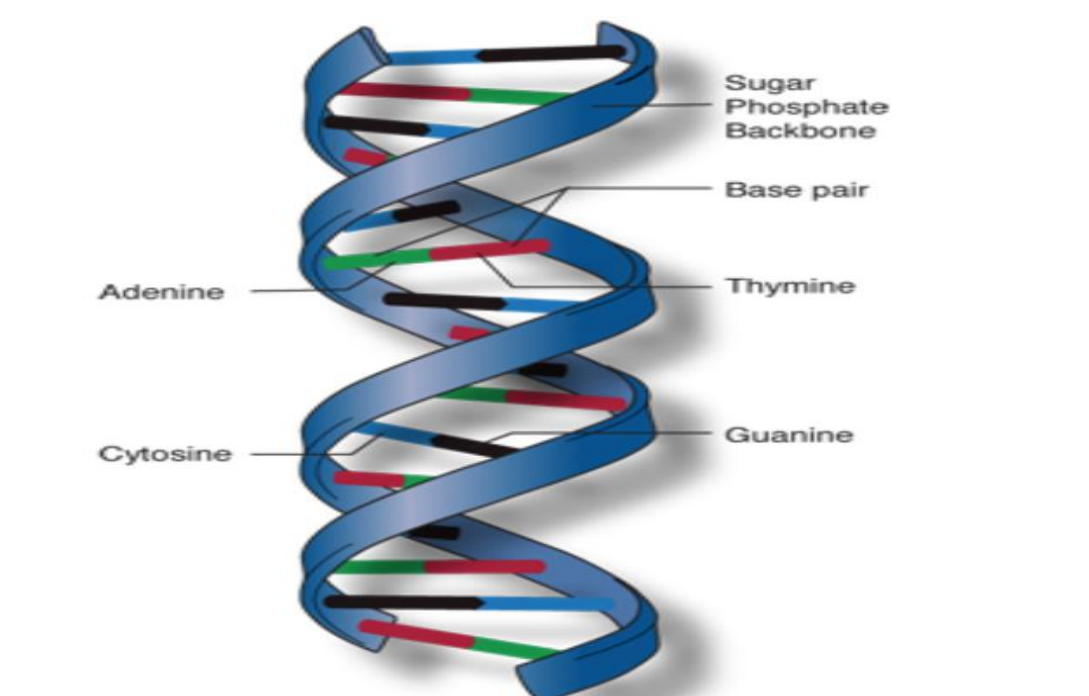
三.. 同學們聽過什麼叫做Telomere 嗎？它和染色體的關係是什麼？

DNA(DeoxyriboNucleic Acid)

- DNA is the genetic code or blue print, that play a big part in defining who you are.

DNA 是遺傳基因體的化學結構.它是決定你個人特質的基本資料。 它就是生命的源頭是由兩股螺旋狀化學結構的結合體。





DNA 結構解說

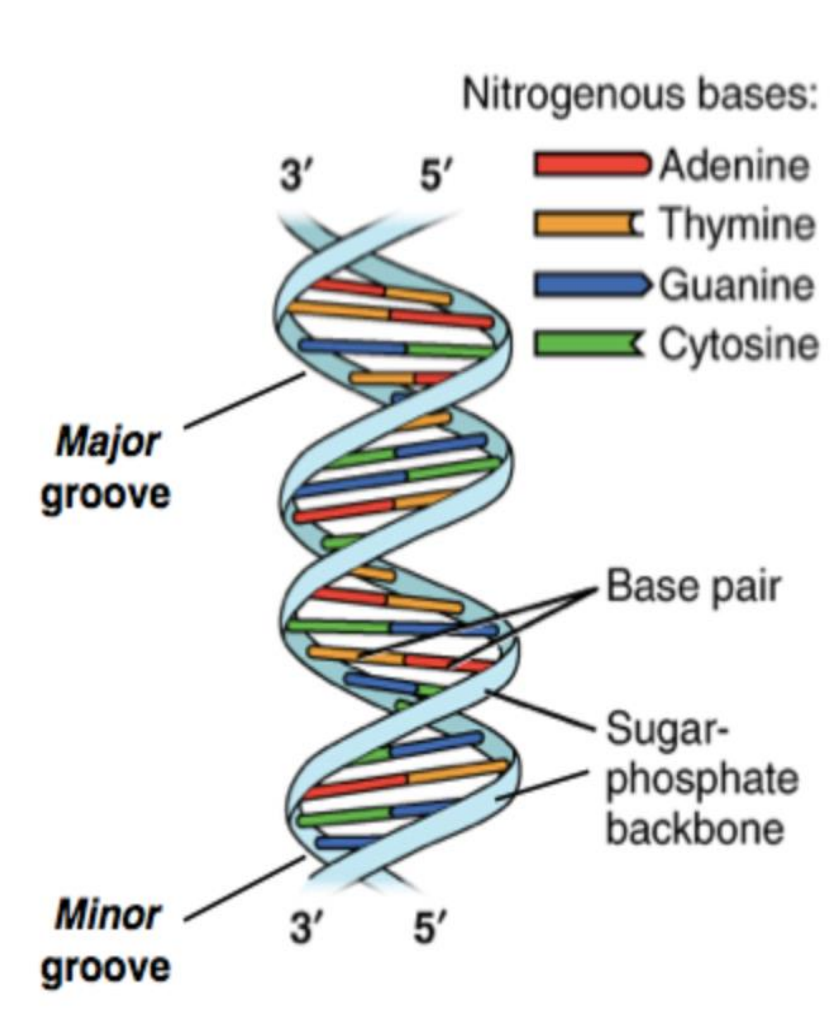
- Deoxy-ribose: 是去氧的5碳的核糖.
- Phosephate: 是磷酸。
- Base :是核基.就是細胞核的基本.
- DNA的核基有相配對應的四種,

  A(adenine) 對 T(thymine)

  C(cytosine)對 G(guanine)

  T(thymine) 對 A(adenine)

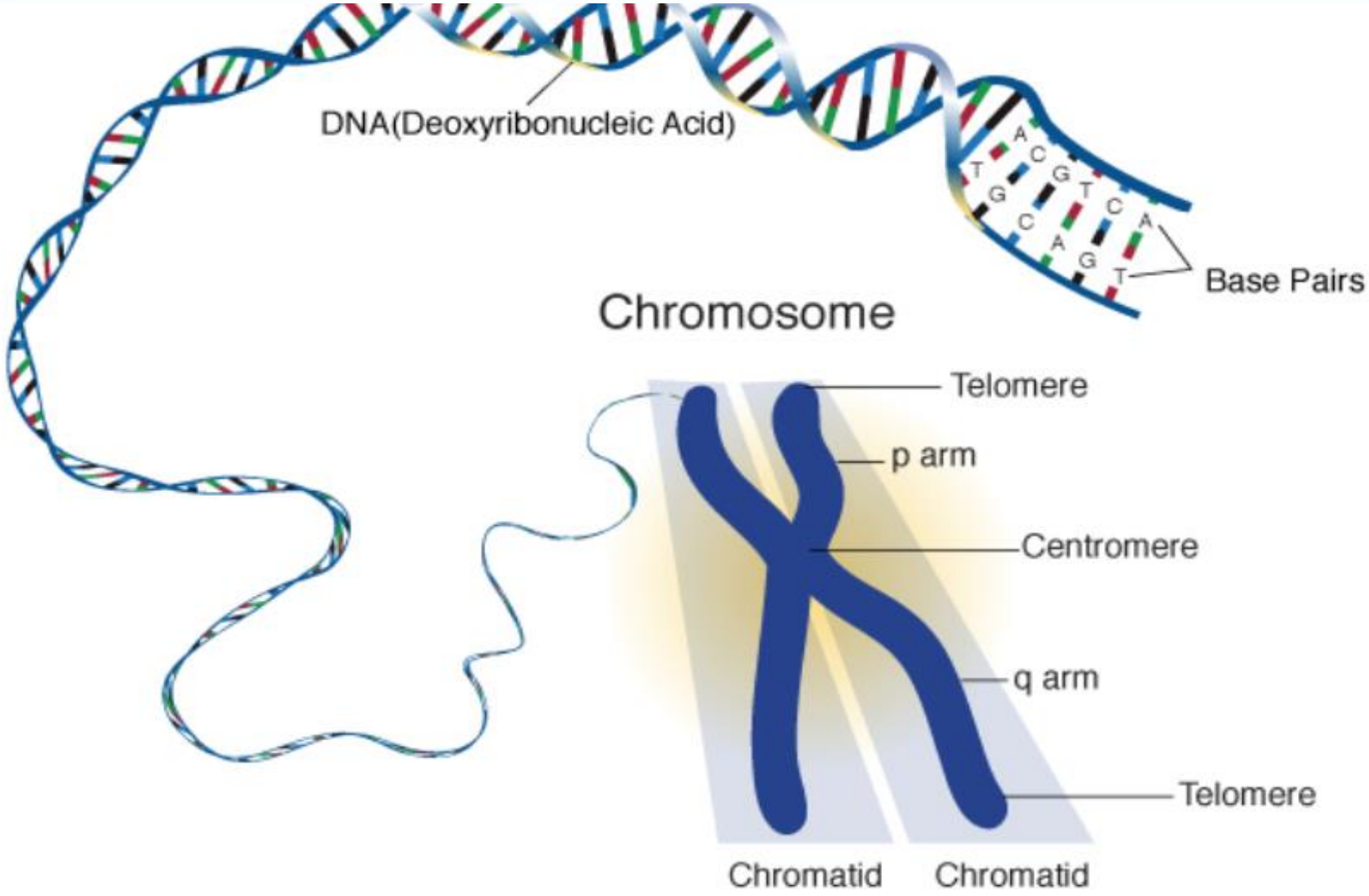
核基的兩端是核糖由磷酸聯結而成為兩股的螺旋結構稱核酸(DNA)。



DNA 結構解說

- DNA 的結構於1953年由James Watson 和 Francis Crick 共同發現並同得諾貝爾生理醫學獎。
- 因為DNA中的三個核基排在一起 如 ATC, 或 CTG 就組成基因的單位叫做 codon ,在細胞內就能合成一個胺基酸。再連結其他胺基酸而成為蛋白質。所以DNA是生命的起源
- 每個染色體都是DNA的核基的排列, 每三個核基就是就是一個基因. 所以每條染色體(DNA)上就有很多基因。

染色體的基對Chromosome Base pairs



Source: National Human Genome Research Institute

染色體就是DNA的排列

- 每個染色體有兩條交叉的DNA. 而成為

  P arm (短臂) 和 q arm (長臂).都是基因體。

  染色體的兩端叫做Telomere..它沒有基因。

  中間交叉的部位叫Centromere.

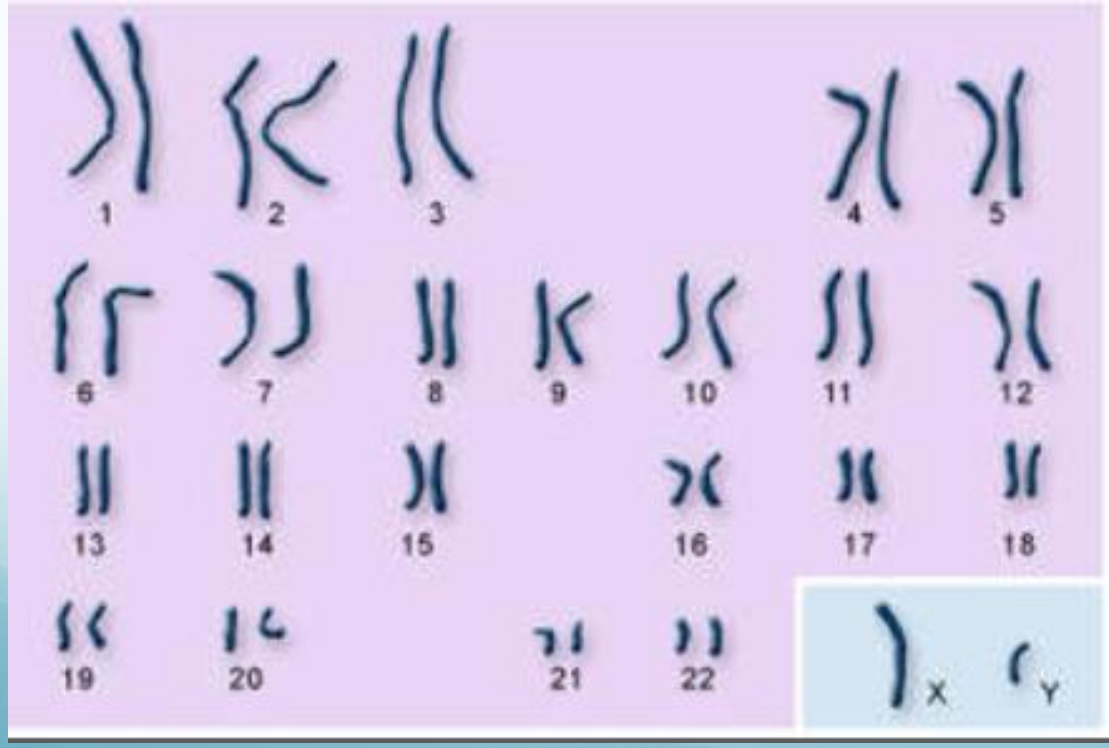
- 當細胞準備分裂時,centromere會分開而成為一條單獨兩股螺旋狀的DNA叫做Chromatid, 接著兩股DNA變成單獨一股再經由各種合成酵素去重組新的DNA. 所以分裂後的子細胞有完全相同的兩個Chromatids, 細胞成長時又交叉 就和母細胞的Chromosome 完全一樣。

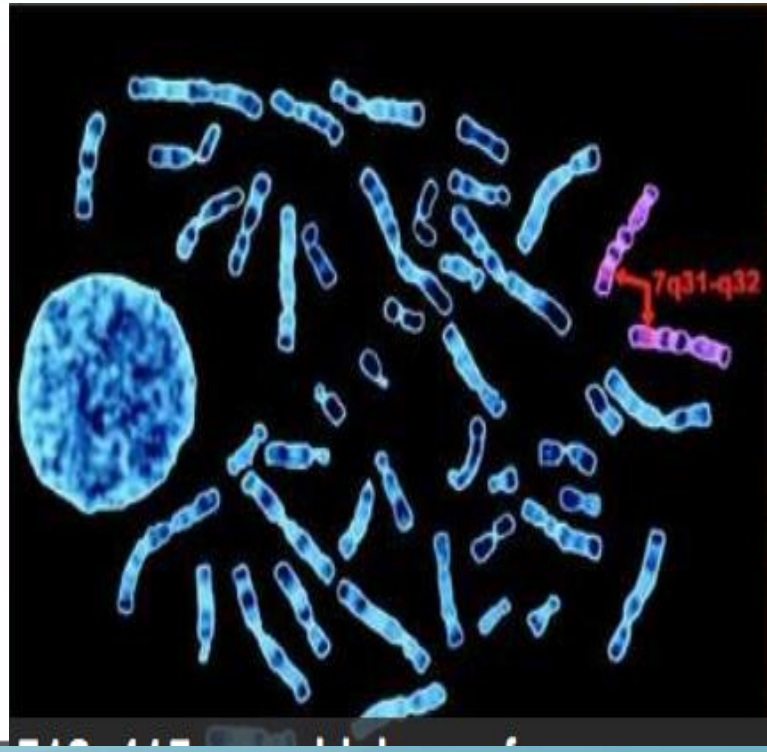
基因的數目(numbers of Genes)

- 每個染色體長短不一, 所載的基因數目也不等。
- 23對的染色體中共有6469.66 x 10^6 個基對(base pairs) .理論上這個數目前除於3, 就是人類基因的數目. 但是這個龐大數目的研究就不是一個國家能夠完成的。最後國際基因研究計劃Genome Project 於是在1990年開始，最後在2003年圓滿結束。

人類細胞核內的染色體

- 人類的染色體有23對,大小不一樣。習慣上是按大小命名,從1對 到22對,再加上女生XX,或男人的XY。





染色體尾端Telomere的結構

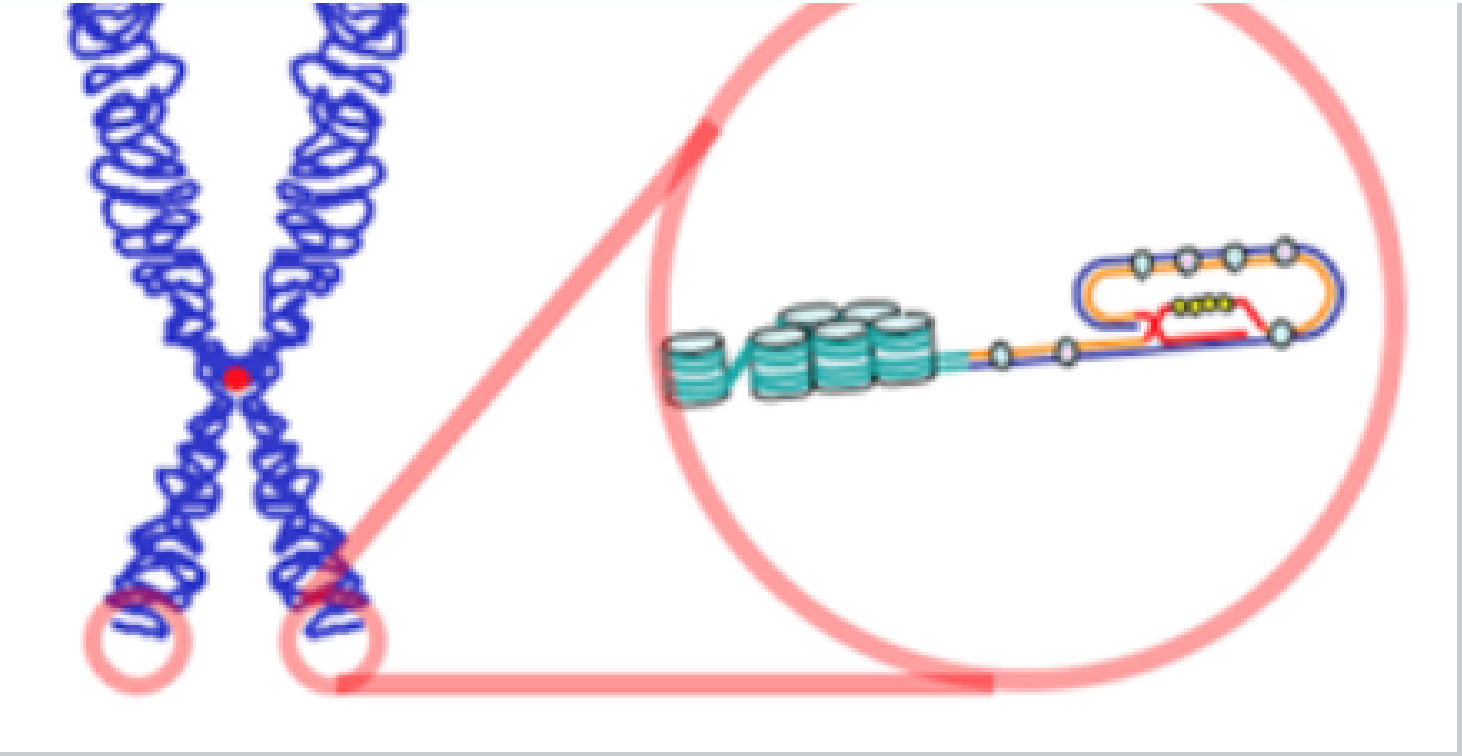
- 人類Telomere 的結構:
- 它雖是核基的排列, 但是有重複TT, 或GGG而使它沒有基因功能, 倒是每次細胞分裂時會掉落3-4節。
- 它的結構是:

----TTAGGG-TTAGGG-TTAGGG….一直重覆幾千次

----AATCCC- AATCCC- AATCCC…

雖然也是DNA, 但沒有基因功能。它是可以保護有基因功能使在細胞分裂時能完整copy到新細胞。

Telomere structure in Chromosome



Telomeres are found at the termini of chromosomes. The end of a telomere inserts back into the main body of the telomere to form a T-

遺傳學和基因學

- 1856-1863年奧地利神父孟德爾(Gregor Mendel)在修道院種豌豆的記錄中發現並顯示了大小, 形狀和色澤都會遺傳的現像而開始了遺傳學(Mendelian Inheritance).
- 1932年Barbera McClintock 研究玉米的染色體和它的遺傳基因. 她是美國第一位女基因學家。她發現染色體太短時就會黏在一起，細胞不再分裂。
- 1938-45年Hermann Muller 用X-光照射菓蠅再研究它們的染色體的變化。發現染色體的尾巴(telos),段(meres)和細胞的分裂有密切關係。從此Telomere 就成為專有名詞。
- 以上兩位基因學家都在1950年代都獲得諾貝爾生理醫學獎。

細胞分裂次數的極限

- 科學家從1950年代就可以在實驗室培養人類的細胞。
- 1963年Hayflick 在賓州大學實驗室觀察人類細胞每次分裂成為第二代細胞的時間。他發現各種細胞分裂時間不同，但分裂到50-60次後就無法再分裂。環境怎改變也不再分裂。稱為 Hayflick’ s Limitation.

這時的細胞進入老化階段(Senescence),維持一段時間後才凋零(Apoptosis) 或極少數變成癌細胞。

染色體和基因的研究

- 做細胞培養的科學家是從生物學觀點出發。他們發現 Hayflick’ s limit的現象。興趣就轉向計算生物的壽命; 如分類一次的時間1.5年而Hayflick’ s limit 是60次,那麼生命是1.5X60=90歲。
- 相對的,基因學家是從染色體的基因出發,為什麼人類的細胞有分裂次數的極限? 在1970年代基因學家都知道Telomere有一段很長又重複的核基‘TTAGGG’ X N, 除了在細胞分裂時能夠保護染色體基因之外,它還有什麼功能嗎?

Telomere 的功能研究

- 從1976到1988年一位從澳洲來美國的一位女科學家,專注研究一個冷門的生物基因學題目, 最後並在2008年獲得諾貝爾生理醫學獎。

潛心研究Telomere 的發現:

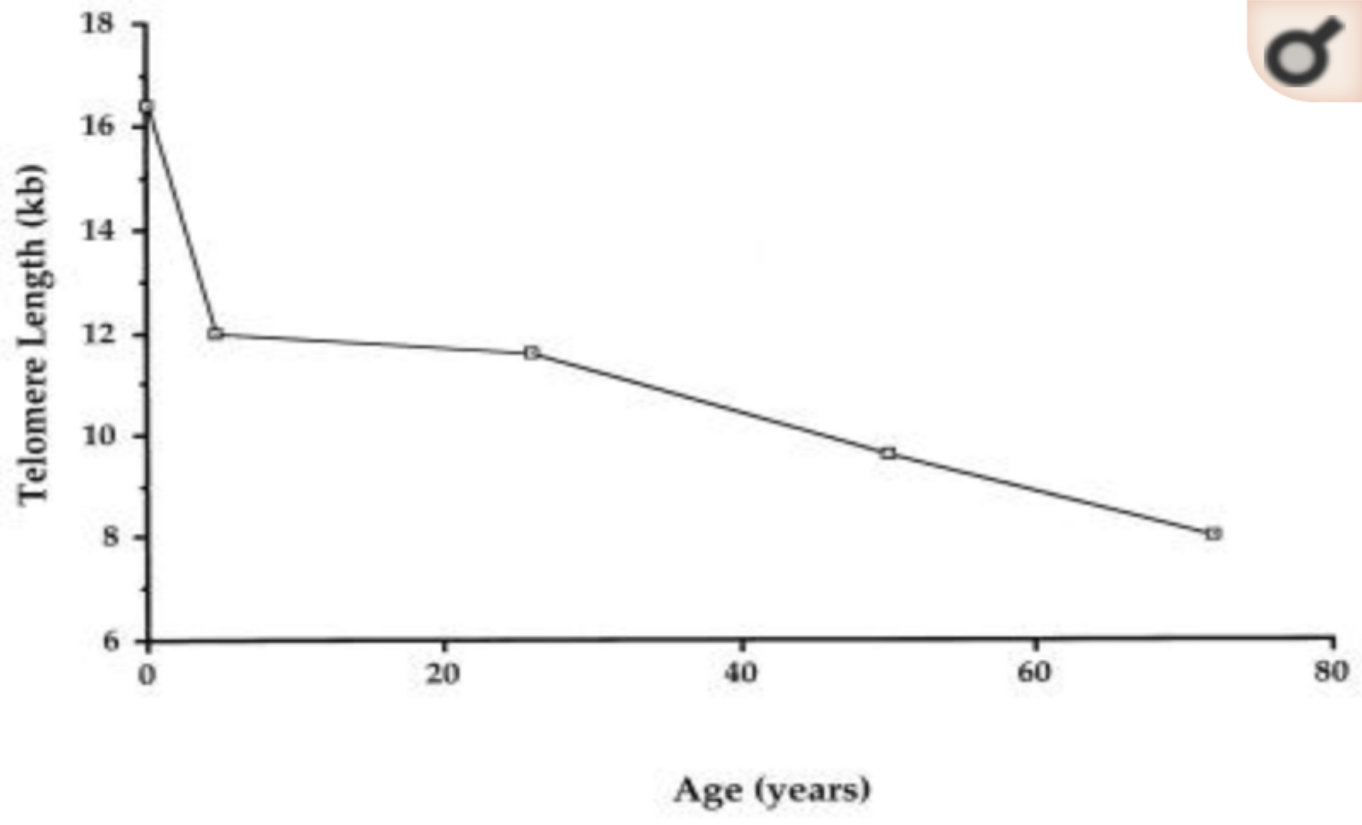
1.細胞每次分裂Telomere都會減短一些。

2.當Telomere 短到不能再短時,就是細胞停止分裂的時候。以保護基因的完整。

3.又發現幹細胞有Telomerase,在每次細胞分裂後,這個酶能補失去的一段Telomere.

Telomere 的長短和年齡成反比

- Elizabeth Blackburn 証實:出生時最長,年齡越大愈短。



一般人的Telomere 長度
Length of Human Telomere

- At birth ……10 to 15,000 base pairs (genes,epigenetics)
- At age 35…… 7,500 to 8,000 b. pairs(related to activities)
- At age 65…….4,800 to 5000 b. pairs (lifestyles),
- Cellular Oxidative stress:(Diets, Stress, Smoking, Insomnia, Chronic Diseases, lack of anti-oxidant, longterm stress.

愈健康的人他的Telomere會比較同年齡的人長一些。

- Centenarians study : 4856---5770 base pairs. 比65歲長。
- 表示百歲人瑞生活中 Telomere 減短的比較一般人慢。

影響Telomere縮短的因素

- Genes (基因) * Lifestyles (生活型態)
- Epigenetics(副基因) * Exercises (運動)
- Sleep (睡眠) * Smoking (吸菸)
- Nutritions (飲食營養) *Insomnia (長期失眠)
- Diseases (疾病) *Obesity (肥胖症).
- Chronic stress (長期壓力) *Oxidative Stress.(各種代謝創壓)
- Depression (憂鬱症) *Diabetes (糖尿病)
- *以上各種因素都會正面或負面影響Telomere 的長短。*

平均每年Telomere 縮短的長度

＊研究的數據顯示年輕人的Telomere 平均每年因為細胞分裂而會縮短20個 base pairs.

- 英國劍橋大學二年的女學生:　公認是最快樂的時光, 在自願參加測試的一年中, 發現她們的白血球(白血球在血液循環的生命是21-23天) 的 Telomere

  平均每年減少的24.6 – 27.7 base pairs,　男生會更多。

- 其中抽香煙的女生失去的Telomere 多了5 base pairs.
- 成年後因為各種不同的壓力又不運動,腹圍增加,每年縮短Telomere約有50--100 base pairs. 會老得比別人快。

如何活得健康和長壽

- 健康會表現在你細胞染色體的Telomere 長度。
- 近年生科進步, 可以在任何時刻去抽血，檢查白血球中的Telomere 長度。(最好你先常運動不抽到菸….生活規律。)
- 再去比對和你同年紀的Telomere 的平均值, 就知道你的健康。
- 如果你想活到一百歲, 先去學百歲人瑞是怎麼生活. 並確保你的Telomere的失落減慢一些 維持在5000 base pairs 以上。
- 最要緊是要’樂活’像Jeanne Calment(1875-1997)活了122歲又164天。在80歲時開始學滑雪。在100歲時全村替她祝壽，隔日她還騎腳踏車到各家去致謝！